CE

DuoFLEX Cocktail
Anti-AMACR
Anti-Cytokeratin HMW
Anti-Cytokeratin 5/6
Ready-to-Use
(Dako Autostainer/Autostainer Plus)

N.º de catálogo IK004

Uso previsto

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

La combinación de anticuerpos DuoFLEX Cocktail Monoclonal Rabbit Anti-Human AMACR, clon 13H4, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin, High Molecular Weight, clon 34ßE12 y Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 5/6, clon D5/16 B4 (Dako Autostainer/Autostainer Plus), están indicadas para su uso en inmunohistoquímica junto con los instrumentos Dako Autostainer/Autostainer Plus. Esta combinación de anticuerpos se utiliza como prueba diagnóstica complementaria para la confirmación del carcinoma prostático, de las neoplasias prostáticas intraepiteliales, así como de sus lesiones benignas similares, en tejidos de próstata fijados con formol e incluidos en parafina (1–5), tras realizar el diagnóstico primario mediante un examen morfológico de portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E). La interpretación clínica de cualquier tinción positiva, o la ausencia de la misma, debe ser complementada por estudios morfológicos con los controles adecuados y debe ser evaluada por un patólogo cualificado dentro del contexto de la historia clínica del paciente y otras pruebas diagnósticas.

Sinónimos del antígeno

AMACR: Alfa metilacil coenzima A racemasa, α-metilacil-CoA, P504S
Citoqueratina HMW: Queratina 903

Resumen y explicación

AMACR: El anticuerpo monoclonal de conejo anti-AMACR, clon 13H4 reconoce una proteína de 382 aminoácidos identificada por sustracción de bibliotecas de ADNc junto con análisis de alto rendimiento por micromatrices de la presencia de adenocarcinoma de próstata (6). Alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR), es una enzima implicada en la biosíntesis del ácido biliar y la β-oxidación de ácidos grasos ramificados (7). AMACR se expresa en células de neoplasias intraepiteliales prostáticas premalignas de alto grado (HGPIN) y adenocarcinomas de próstata, pero está presente a niveles bajos o indetectables en células epiteliales glandulares de la próstata normal y la hiperplasia prostática benigna (6,8–13).

CK HMW: las citoqueratinas son proteínas citoesqueléticas de filamento intermedio, esenciales para el desarrollo y la diferenciación de las células epiteliales. Se han identificado, clasificado y numerado aproximadamente veinte citoqueratinas diferentes de acuerdo con el peso molecular y los puntos isoeléctricos (14). En general, la mayoría de las citoqueratinas con bajo peso molecular (40–54 kDa) se distribuye en el epitelio no escamoso, números del catálogo de Moll 7–8 y 17–20 (15). Las citoqueratinas con alto peso molecular (48–67 kDa) se encuentran en el epitelio escamoso, números del catálogo de Moll 1–6 y 9–16 (15).

Citoqueratina 5/6: La citoqueratina monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 5/6, clon D5/16 B4 es una citoqueratina de tipo básico y de alto peso molecular, con una masa molecular de 58 kDa, que se expresa en las capas estratificadas de epitelio basal, intermedio y superficial de las células, así como en los epitelios transicionales, los epitelios complejos, las células mesoteliales y en el mesotelioma. Salvo escasas excepciones, no se ha encontrado CK 5 en los epitelios simples ni en células no epiteliales. CK 6 también es un tipo básico de citoqueratina de peso molecular alto, con una masa molecular de 56 kDa, expresada por el epitelio escamoso proliferante a menudo junto con CK 16 (48 kDa) (16,17).

Consulte las *Instrucciones generales para la tinción inmunohistoquímica* de Dako o las instrucciones del sistema de detección de los procedimientos de IHQ para: 1) Principio del procedimiento, 2) Material necesario pero no suministrado, 3) Almacenamiento, 4) Preparación de la muestra, 5) Procedimiento de tinción, 6) Control de calidad, 7) Solución de problemas, 8) Interpretación de la tinción, 9) Limitaciones generales.

Reactivo suministrado

La combinación de anticuerpos monoclonal de conejo y monoclonal de ratón lista para usar se suministra en forma líquida en una solución tampón que contiene proteína estabilizante y 0,015 mol/L de NaN_3.

La AMACR Monoclonal Rabbit Anti-Human AMACR, clon 13H4, Isotipo: IgG1, kappa

Citoqueratina Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin, de alto peso molecular, clon 34ßE12, Isotipo: IgG1, kappa

Citoqueratina Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 5/6, clon D5/16 B4, Isotipo: IgG1, kappa

Inmunógeno

AMACR: recombinante de longitud total P504S (6)

CK HMW: queratina inmunógena solubilizada extraída de la capa córnea humana.

Citoqueratina 5/6: Citoqueratina aislada 5.

Especificidad

La especificidad del anticuerpo anti-AMACR monoclonal de conejo fue evaluada por análisis inmunocitoquímico y de transferencia Western. Los anticuerpos anti-ACMAR se unieron positivamente a las células HEK293 fijadas en formol que sobreexpresaron AMACR, pero no reaccionaron con células transfectadas con un plásmido vacío. En transferencias Western de lisados de muestras de carcinoma de próstata primario, el anti-AMACR monoclonal de conejo identificó una proteína de 54 kDa que es compatible con el peso molecular esperado de la AMACR (9).

Se ha demostrado que el anti-CK HMW, 34βE12 reacciona con las proteínas 66, 57, 51 y 49 kDa (1) correspondientes a las citoqueratinas 1, 5, 10 y 14 del catálogo Moll (14,15,18).

Shah *et al.* (19) sugirieron la utilidad clínica del anti-CK HMW, 34ßE12 como ayuda en la diferenciación de las enfermedades de Paget y de Bowen (carcinoma *in situ*), del melanoma de extensión superficial pagetoide. Se informó de la positividad del anti-CK HMW, 34βE12 en la enfermedad de Paget de mama (5/5) y la enfermedad de Bowen (10/10), aunque se tiñió el 25% (1/4) correspondiente a la enfermedad de Paget de la vulva y 0/6 de los melanomas de extensión superficial pagetoides (19).

En el caso del anticuerpo anti-citoqueratina 5/6, clon D5/16 B4, en transferencia Western de preparaciones citoesqueléticas de epidermis y epitelio no queratinizante, el anticuerpo marca la citoqueratina 5. También marca la citoqueratina 6 y marca débilmente a la citoqueratina 4. No se observó reacción cruzada con las citoqueratinas 1, 7, 8, 10, 13/14, 18 y 19.

Precauciones

1. Para usuarios profesionales.
2. Este producto contiene azida sódica (NaN_3), un compuesto químico altamente tóxico en su forma pura. Aunque no está clasificada como peligrosa, a la concentración en la que se encuentra en el producto, la azida sódica puede reaccionar con el cobre o el plomo de las cañerías para formar compuestos de azidas metálicas altamente explosivas. Una vez desechado, deje correr abundante cantidad de agua para evitar acumulaciones de azidas metálicas en las cañerías.
3. Al igual que con cualquier producto derivado de fuentes biológicas, deberán aplicarse procedimientos adecuados de manejo.
4. Utilice el equipo de protección personal adecuado para evitar el contacto con los ojos y la piel.
5. La solución que no se utilice deberá desecharse de acuerdo con las normativas locales, provinciales y nacionales.

Almacenamiento

Almacenar a 2–8 °C. No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el vial. Si los reactivos se almacenan bajo condiciones diferentes a las especificadas, dichas condiciones deben ser verificadas por el usuario. No existen signos evidentes que indiquen la inestabilidad de este producto. Por lo tanto, los controles positivo y negativo deberán realizarse de manera simultánea con las muestras del paciente. Si observa una tinción inesperada que no puede explicarse por variaciones en los procedimientos del laboratorio y sospecha de la existencia de un problema con el anticuerpo, póngase en contacto el servicio técnico de Dako.

Preparación de las muestras incluido el material necesario pero no suministrado

La combinación de anticuerpos puede utilizarse para marcar cortes de tejido fijados con formol e incluidos en parafina. Las muestras de tejido deben cortarse en secciones de aproximadamente 4 µm.

Se requiere un tratamiento previo con recuperación del epítopo inducida por calor (HIER, por sus siglas en inglés). Se obtienen resultados óptimos al pretratar los tejidos con EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, High pH (50x) (n.º de catálogo K8004).

Cortes desparafinados: se recomienda el tratamiento previo de los cortes de tejido desparafinados, fijados en formol e incluidos en parafina usando Dako PT Link (n.º de catálogo PT100/PT101). Para más detalles, consulte la Guía del usuario de PT Link.

Siga el procedimiento de tratamiento previo explicado en el prospecto de la EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, High pH (50x) (n.º de catálogo K8004). Se deben aplicar los siguientes parámetros para PT Link: temperatura de precalentamiento: 65 °C; temperatura y tiempo de recuperación del epítopo: 97 °C durante 20 (±1) minutos; enfriar a 65 °C. Extraiga la gradilla para portaobjetos Autostainer con los portaobjetos del tanque PT Link e introduzca los portaobjetos inmediatamente en un bote o tanque (p. ej., PT Link Rinse Station, código PT109) con EnVision™ FLEX Wash Buffer (20x), (n.º de catálogo K8007) diluido y a temperatura ambiente. Deje los portaobjetos en Wash Buffer durante 1–5 minutos.

Cortes incluidos en parafina: el método preferido para la colocación de cubreobjetos consiste en la utilización del medio de montaje acuoso (Dako Faramount n.º de catálogo S3025). Como método alternativo de preparación de una muestra, tanto el desparafinado como la recuperación del epítopo se pueden realizar en el PT Link con un procedimiento modificado. Consulte las instrucciones en la Guía del usuario de PT Link. Después de finalizar el procedimiento de tinción, se deben secar al aire a 60 °C, sumergir en xileno y montar los cortes usando un medio de montaje permanente. Debe evitarse el uso de alcohol con los medios de montaje permanente, dado que puede reducir la reactividad de la solución de cromógeno rojo.

Antes de realizar el montaje, los cortes de tejido no se deben secar durante el tratamiento previo ni durante el siguiente procedimiento de tinción inmunohistoquímica. Para una mejor adherencia de los cortes de tejidos a los portaobjetos, se recomienda el uso de Dako FLEX IHC Microscope Slides (n.º de catálogo K8020).

Procedimiento de tinción incluido el material necesario pero no suministrado

El sistema de visualización recomendado es EnVision™ DuoFLEX Doublestain System, (Dako Autostainer/Autostainer Plus) (n.º de catálogo K6807). Los pasos de tinción y los tiempos de incubación han sido preprogramados en el software de los instrumentos Dako Autostainer/Autostainer Plus usando los siguientes protocolos.

Plantilla del protocolo: DuoFLEX2 (volumen de aplicación 200 µL) o DuoFLEX3 (volumen de aplicación 300 µL)

Autoprograma: PINct (sin contratinción) o PINcth (con contratinción)

Todos los pasos de incubación deben realizarse a temperatura ambiente. Consulte el Manual del usuario para más detalles sobre el instrumento correspondiente. Si todavía no están disponibles los protocolos en el instrumento Dako Autostainer utilizado, comuníquese con el servicio técnico de Dako.

Las condiciones óptimas pueden variar según la muestra y el método de preparación. Por lo tanto, deberán determinarse individualmente en cada laboratorio. Si el patólogo encargado de la evaluación desea otra intensidad de tinción, se puede solicitar información a un especialista en aplicaciones de Dako o a un especialista del servicio técnico para reprogramar el protocolo. Verifique que el rendimiento del protocolo ajustado siga siendo válido confirmando que el patrón de tinción sea idéntico al descrito en “Características de resultados”.

Se recomienda la contratinción en hematoxilina usando EnVision™ FLEX Hematoxylin, (Dako Autostainer/Autostainer Plus) (n.º de catálogo K8018). Después de finalizado el procedimiento de tinción, se deben secar al aire, sumergir en xileno y montar los cortes usando un medio de montaje permanente. Debe evitarse el uso de alcohol con los medios de montaje permanente, dado que puede reducir la reactividad de la solución de cromógeno rojo.

Los controles positivo y negativo deberán realizarse de manera simultánea empleando el mismo protocolo que para las muestras del paciente. El tejido de control positivo debe incluir próstata (normal o hiperplasia) y las células y estructuras deben mostrar patrones de reacción como se describe para este tejido en "Características de rendimiento" en todas las muestras positivas.

Interpretación de la tinción

Las células de carcinoma marcadas por Anti-AMACR muestran una tinción citoplasmática granular de color rojo.

Las células marcadas por el anticuerpo anti-citoqueratina de alto peso molecular muestran tinción citoplasmática de color marrón.

Las células marcadas por el anticuerpo anti-citoqueratina 5/6 muestran tinción citoplasmática de color marrón.

Características de resultados

Tejidos normales:

Anti-AMACR: Tipo de tejido (n.º analizado) (8,9,12)	**Elementos tisulares con tinción positiva**
Riñón (12)[8]	12/12 células epiteliales tubulares
Hígado (15)[8]	15/15 hepatocitos
Pulmón (12)[8]	12/12 células epiteliales bronquiales
Vesícula biliar (10)[8]	10/10 células epiteliales
Colon (20)[9]	20/20 epitelio de superficie de colon, focal y luminal
Colon hiperplásico (28)[12]	1/28
Próstata, benigno (194)[9]	23/194
Suprarrenal (12)[8]	0/12
Vejiga (7)[8]	0/7
Cerebro (5)[8]	0/5
Mama (12)[8]	0/12
Endometrio (12)[8]	0/12
Corazón (5)[8]	0/5
Ganglio linfático (7)[8]	0/7
Páncreas (15)[8]	0/15
Próstata (19)[8]	0/19
Ovario (12)[8]	0/12
Intestino delgado (18)[8]	0/18
Glándula salival (7)[8]	0/7
Piel (7)[8]	0/7
Bazo (12)[8]	0/12
Estómago (13)[8]	0/13
Tiroides (5)[8]	0/5
Testículos (5)[8]	0/5

El anticuerpo Anti-CK de alto peso molecular (HMW), 34βE12 es reactivo con los tejidos epiteliales normales, entre los que se encuentran: epitelio escamoso y conductos sudoríparos de la piel (18), todas las capas epiteliales incluyendo el epitelio luminal y basal y las células ductales de mama (20), algunos neumocitos, mesotelio y epitelio bronquial en el pulmón, epitelio del conducto colector del riñón y células ductales de páncreas, conductos biliares hepáticos y mesotelio, así como una porción del epitelio (células con una localización más basal) del tracto gastrointestinal (18). El anti-CK HMW, 34βE12 no marca los hepatocitos, las células acinares pancreáticas, los túbulos renales proximales y los tejidos normales no epiteliales (18).

El anti-CK HMW, 34βE12 tiñó la glándula mamaria de la mama, el epitelio escamoso del cuello uterino, la glándula prostática, el conducto excretor de la glándula salival lingual, el epitelio escamoso de la piel, las células reticulares y los cuerpos de Hassall del timo, así como el epitelio escamoso de las amígdalas. No se demostró ninguna tinción en la suprarrenal, médula ósea, cerebelo o cerebro, colon, corazón, riñón, hígado, pulmón, células mesoteliales, ovario, páncreas, paratiroides, pericardio, nervio periférico, hipófisis, músculo esquelético, intestino delgado, bazo, estómago, testículos, tiroides o útero.

El anticuerpo citoqueratina 5/6 marca los epitelios escamosos estratificados. En epitelios complejos, las células basales en la mayoría de los casos expresan CK 5. Generalmente, el anticuerpo no marca los epitelios simples y las células no epiteliales.

Tejidos anormales:

Anti-AMACR es inmunorreactivo con la mayoría de los carcinomas de próstata analizados (8–13).

Tipo de tejido (n.º analizado)	**Tumores con tinción positiva**
Adenocarcinoma prostático (18)[8]	17/18
Carcinoma hepatocelular (21)[8]	17/21
Carcinoma renal (24)[8]	18/24
Carcinoma de células de transición de la vejiga (29)[8]	9/29

Adenocarcinoma de estómago (15)[8]	4/15
Adenocarcinoma de mama (61)[8]	9/61
Colangiocarcinoma del tracto biliar (14)[8]	2/14
Adenocarcinoma pulmonar (23)[8]	3/23
Carcinoma neuroendocrino; gastrointestinal, pulmonar y de hígado (9)[8]	1/9
Sarcoma epitelioide de tejido blando (12)[8]	1/12
Adenocarcinoma de ovario (27)[8]	2/27
Adenocarcinoma de páncreas (13)[8]	1/13
Tumor cortical suprarrenal (20)[8]	1/20
Tumores de glándula salival (28)[8]	1/28
Carcinomas de colon (176)[12]	122/176
Bien diferenciado (58)[12]	45/58
Moderadamente diferenciado (88)[12]	66/88
Mal diferenciado (30)[12]	11/30
Tumores de células germinativas (14)[8]	0/14
Tumores carcinoides, de pulmón y gastrointestinales (10)[8]	0/10
Carcinoma de células pequeñas; pulmonar y cutáneo (15)[8]	0/15
Mesotelioma pleural (16)[8]	0/16
Carcinoma no diferenciado (27)[8]	0/27
Melanoma (20)[8]	0/20
Carcinoma de células escamosas; cutáneo y de mucosa (25)[8]	0/25
Carcinoma de células basales de piel (20)[8]	0/20
Sarcoma sinovial (6)[8]	0/6
Tumores tiroideos (54)[8]	0/54
Timoma (8)[8]	0/8
Carcinoma endometrioide (10)[8]	0/10

Se ha descrito la positividad del anti-CK HMW, 34βE12 en carcinomas de células escamosas, ductales o transicionales, como: carcinoma de células escamosas de la piel, pulmón y nasofaringe, carcinoma ductal de mama, páncreas, conducto biliar y glándulas salivales así como los carcinomas de células transicionales de la vejiga y nasofaringe y los timomas (21,22). El anti-CK HMW, 34βE12 tiñó mesoteliomas epiteliales pero no reaccionó con los mesoteliomas sarcomatoides o desmoplásicos (23). Los tumores epiteliales negativos al anti-CK HMW, 34βE12 son adenomas del tipo “acinar” (p. ej., hipófisis) o adenocarcinomas del epitelio simple (p. ej., carcinomas endometriales, renales y hepatocelulares) o tumores neuroendocrinos (18,22,24). Así, puede utilizarse el anti-CK HMW, 34βE12 para ayudar en la subclasificación de los carcinomas (22). También se ha sugerido que el anti-CK HMW, 34βE12 es útil en el diagnóstico diferencial de pequeñas lesiones acinares de la glándula prostática (11). Su valor diagnóstico puede residir en la identificación de las células basales. O’Malley *et al.* (25) observaron tinción positiva de las células basales en 47 ejemplos de lesiones prostáticas benignas, incluyendo hiperplasia adenomatosa atípica (26), hiperplasia de células basales (21), atrofia (20), hiperplasia posesclerótica (19) y nódulo fibroepitelial (14), mientras que 21 casos de adenocarcinomas de acinos pequeños no mostraron ninguna reactividad. Se recalcó que la pérdida de la capa de células basales no es uniforme en todos los adenocarcinomas prostáticos. Las células basales sólo se pierden en adenocarcinomas de acinos pequeños. Se recomendó considerar como muy sugerente la ausencia completa de tinción de lesiones de próstata con anti-CK HMW, 34βE12, aunque no como diagnóstico de malignidad.

El anticuerpo citoqueratina 5/6 marcó 56/61 (92%) de los mesoteliomas pleurales epitelioides, mientras que se marcaron 9/63 (14%) de los adenocarcinomas metastásicos. También se marcó el mesotelio reactivo (27). En otro estudio (28), el anticuerpo marcó fuertemente los 23 mesoteliomas con diferenciación acinar o epitelioide, mientras que en las áreas sarcomatoides de tumores con una morfología mixta el marcado fue débil o nulo. Un caso de mesotelioma sarcomatoide dio una reacción equívoca, mientras que los mesoteliomas de tipo desmoplásico o sarcomatoide fueron negativos. De 27 adenocarcinomas secundarios de pleura, 22 fueron negativos, 4 fueron débiles o equívocos y 1 fue focalmente positivo. Con el anticuerpo, se han demostrado altos niveles de positividad a la citoqueratina en 5/6 casos de hiperplasia ductal de tipo usual y tinción negativa en la mayoría de los casos de hiperplasia ductal atípica y carcinoma ductal *in situ* (29).

Referencias bibliográficas

1. Du J, Pei F, Zheng J, Wang K: [P504S and 34betaE12 dual-staining of immunohistochemistry in the diagnosis of prostate cancer], Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2005, 34:311-312.
2. Varma M, Morgan M, Amin MB, Wozniak S, Jasani B: High molecular weight cytokeratin antibody (clone 34betaE12): a sensitive marker for differentiation of high-grade invasive urothelial carcinoma from prostate cancer, Histopathology 2003, 42:167-172.
3. Martens MB, Keller JH: Routine immunohistochemical staining for high-molecular weight cytokeratin 34-beta and alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) in postirradiation prostate biopsies, Mod Pathol 2006, 19:287-290.
4. Abrahams NA, Ormsby AH, Brainard J: Validation of cytokeratin 5/6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies, Histopathology 2002, 41:35-41.
5. Abrahams NA, Bostwick DG, Ormsby AH, Qian J, Brainard JA: Distinguishing atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia from prostatic adenocarcinoma with and without previous adjuvant hormone therapy with the aid of cytokeratin 5/6, Am J Clin Pathol 2003, 120:368-376.

6. Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M, Vedvick TS, Leslie KB, Badaro R, Reed SG. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. Canc Res. 2000; 60:1677.
7. Ferdinandusse S, Denis S, Ijst L, Dacremont G, Waterham HR, Wanders JA. Subcellular localization and physiological role of α-methylacyl-CoA racemase. Journal of Lipid Research. 2000; 41:1890.
8. Jiang Z, Fanger GR, Woda BA, Banner BF, Algate P, Dresser K, Xu J, Chu PG. Expression of α-methylacyl-CoA racemase (P504S) in various malignant neoplasms and normal tissues: A study of 761 cases. Human Pathology. 2003; 34(8):792.
9. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, Pihan G, Cai F, Babcook JS, Rathanaswami P, Reed SG, Xu J, Fanger GR. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. Am J Surg Pathol. 2001; 25(11):1397.
10. Jiang Z, Wu C, Woda BA, Dresser K, Xu J, Fanger GR, Yang XJ. P504S/α-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. Am J Surg Path. 2002; 26(9):1169.
11. Yang XJ, Wu C, Woda BA, Dresser K, Tretiakova M, Fanger GR, Jiang Z. Expression of α-methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Am J Surg Path. 2002; 26(7):921.
12. Jiang Z, Fanger GR, Banner BF, Woda BA, Algate P, Dresser K, Xu J, Reed SG, Rock KL, Chu PG. A dietary enzyme: alpha-methylacyl-CoA racemase/P504S is overexpressed in colon carcinoma. Cancer Detect Prev. 2003;27(6):422.
13. Beach R, Gown AM, de Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG, Grignon DJ, Fanger GR, Amin MG. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. Am J Surg Pathol. 2002; 26(12):1588.
14. Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982; 31:11.
15. Miettinen M. Keratin immunohistochemistry: update of applications and pitfalls. Pathol Ann 1993; 28:113.
16. Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982;31:11-24.
17. Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J Pathol 1992;140:427-47.
18. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins II. Distribution of filaments in normal human tissues. Amer J Pathol 1984; 114:309.
19. Shah KD, Tabibzadeh SS, Gerger MA. Immunohistochemical distinction of Paget's Disease from Bowen's Disease and superficial spreading melanoma with the use of monoclonal cytokeratin antibodies. Amer J Clin Pathol 1987; 88:689.
20. Varma M, Amin MB, Linden MD, Zarbo RJ. Discriminant staining pattern of small glandular and preneoplastic lesions of the prostate using high molecular weight cytokeratin antibody—A study of 301 consecutive needle biopsies. Mod Pathol 1997; 10:93A.
21. Bacchi CA, Zarbo RJ, Jiang JJ, Gown AM. Do glioma cells express cytokeratin? Appl Immunohistochem 1995; 3:45.
22. Dairkee SH, Puett L, Hackett AJ. Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign and malignant breast tissue. J Nat Can Inst 1988; 80:691.
23. Bolen JW, Hammar SP, McNutt MA. Reactive and neoplastic serosal tissue: a light-microscopic, ultrastructural, and immunocytochemical study. Amer J Surg Pathol 1986; 10:34.
24. Hurlimann J, Gardiol D. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of liver carcinomas. Amer J Surg Pathol 1991; 15:280.
25. O'Malley FP, Grignon DJ, Shum DT. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. Virch Arch Pathol Anat 1990; 417:191.
26. Brown DC, Theaker JM, Banks PM, Gatter KC, Mason DY. Cytokeratin expression in smooth muscle and smooth muscle tumors. Histopathol 1987; 11:477.

REF Número de catálogo	Limite de temperatura	Consulte las instrucciones de uso
Fabricante	LOT Código de lote	Fecha de caducidad
EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea		IVD Producto sanitario para diagnóstico in vitro

PT0039/Rev C

Dako North America, Inc.
6392 Via Real
Carpinteria, California 93013 USA

Tel 805 566 6655
Fax 805 566 6688
Technical Support 800 424 0021
Customer Service 800 235 5763

EC REP
Dako Denmark A/S
Produktionsvej 42
DK-2600 Glostrup Denmark

Tel +45 4485 9500
Fax +45 4485 9595

www.dako.com

Edición 03/09